

?LI MAXL

1/1 DWPI - (C) Derwent  
 AN - 1975-07904W [05]  
 TI - Topical antipsoriasis agents - contg. prostaglandin E1 or E2  
 DC - B05  
 PA - (MERI ) MERCK & CO INC  
 NP - 2  
 NC - 2  
 PN - DE2431558 A 19750123 DW1975-05 \*  
 - FR2235678 A 19750307 DW1975-16  
 PR - 1973US-0375588 19730702  
 IC - A61K-031/20 A61K-045/08 C07C-177/00  
 AB - DE2431558 A

Medicaments for topical application for the treatment of psoriasis consist of an inert pharmaceutical carrier contg. an effective amount of prostaglandin E1 (PGE1) or prostaglandin E2, opt. together with a phosphodiesterase inhibitor (pref. theophylline, papaverin e or 5-chloro-6-ethylamino-1,3-dihydro-2H-imidazo 4,5-b pyrazin-2-one) - . Pref. medicaments contain 0.05-5 wt % PGE1 or PGE2 and 0.05-5 wt % phosphodiesterase inhibitor. The medicaments are pref. administered topically or by injection into the affected areas. Topical formulations include aerosol sprays, powder sprays, isotonic aqs. solns. lotions, creams, ointments, and solid salve sticks. The specification includes results of in vitro tests showing that PGE1 or PGE2 or their combinations with theophylline increase the concentration of cyclic AMP in normal human skin, psoriatic plaques, and 'normal adjoining' skin tissue. Present knowledge of the relationship between skin cyclic AMP concentrations and psoriasis indicates that PGE1 or PGE2, opt. together with a phosphodiesterase inhibitor, constitutes an effective treatment of psoriasis.

MC - CPI: B04-B02E B12-A07 B12-G01  
 UP - 1975-05  
 UE - 1975-16

Search statement 14

?

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 31-20

A 61 K 45-08

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 24 31 558 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 24 31 558

⑫

Aktenzeichen:

P 24 31 558.0-41

⑬

Anmeldetag:

1. 7. 74

⑭

Offenlegungstag:

23. 1. 75

⑳

Unionspriorität:

⑫ ⑬ ⑭

2. 7. 73 USA 375588

⑤4

Bezeichnung:

Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis

⑦1

Anmelder:

Merck & Co. Inc., Rahway, N.J. (V.St.A.)

⑦4

Vertreter:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D., Dr.; Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder:

Kuehl jun., Frederick Albert, Locust; Mandel, Lewis Richard, Edison;  
N.J. (V.St.A.)

DT 24 31 558 A1

DR.-ING. WALTER ABITZ  
DR. DIETER F. MORF  
DR. HANS-A. BRAUNS

Patentanwälte

München, 1. Juli 1974

Postanschrift / Postal Address  
8 München 86, Postfach 860109

Plenzenauerstraße 28

Telefon 483225 und 486415

Telegramme: Chemindus München

15 547

2431558

MERCK & CO., INC.  
Rahway, New Jersey, V.St.A.

---

Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis

---

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel für topische Anwendung zur Behandlung von Psoriasis, welches eine wirksame Menge Prostaglandin  $E_1$  oder Prostaglandin  $E_2$  enthält. Das Arzneimittel kann einen weiteren (jedoch fakultativen) Wirkstoff enthalten. Dieser kann eine beliebige Substanz aus einer Klasse von chemischen Verbindungen mit phosphodiesteraseinhibierender Wirkung sein. Diese Verbindungen werden nachstehend näher beschrieben.

"Prostaglandin" ist die Bezeichnung für eine Substanz, die aus Nebengeschlechtsrüsen, Samenflüssigkeit und anderen Herkunftsquellen gewonnen wird. Im Jahre 1960 wurde eine nunmehr als "PGE<sub>1</sub>" bekannte Verbindung aus einem Rohprodukt isoliert, das von Van Euler aus Extrakten verschiedener Herkunft gewonnen wurde.

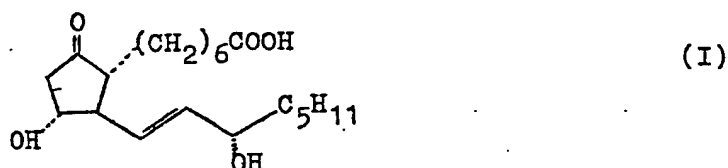
PGE<sub>1</sub> enthält eine ungesättigte nicht-aromatische Hydroxycarbonsäure-Seitenkette. Man kann PGE<sub>1</sub> nach herkömmlichen Methoden selektiv hydrieren, beispielsweise in einem Lösungsmittel (wie Äthanol oder Essigsäure) in Gegenwart von Rhodium, Raney-Nickel,

- 1 -

409884/1407

Platin, Palladium oder eines ähnlichen Katalysators. Dabei erhält man Dihydro-PGE<sub>1</sub>, welches ebenfalls prostaglandinartige Wirksamkeit entfaltet.

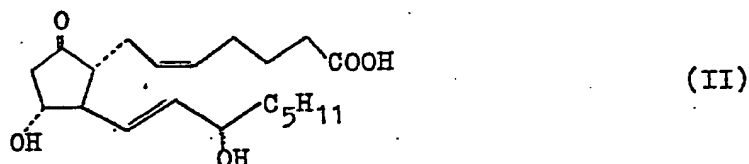
PGE<sub>1</sub> besitzt die Formel I



Seine systematische Bezeichnung ist 7- $\beta$ -Hydroxy-5-oxo-2 $\beta$ -(3-hydroxy-1-octenyl)-cyclopent-1 $\alpha$ -yl-heptansäure.

Die punktierten bzw. ausgezogenen Linien in der Formel I zeigen ebenso wie in den nachfolgenden Formeln an, daß sich die betreffenden Substituenten in  $\alpha$ -Stellung, d.h. unterhalb der Ebene des Cyclopentankerns, bzw. in  $\beta$ -Stellung, d.h. oberhalb der Ebene des Cyclopentankerns, befinden.

PGE<sub>2</sub> enthält zwei ungesättigte Seitenketten und besitzt demgemäß die Formel II



Die Methoden zur Herstellung beider vorgenannten Verbindungen sowie von Isomeren und Homologen in dieser Verbindungsreihe einschließlich der Dihydro-PGE<sub>1</sub>-Reihe sind bekannt und werden im Schrifttum erläutert; vgl. z.B. die USA-Patentschrift 3 505 387 und die britische Patentschrift 1 282 661.

Frühere an an Psoriasis leidenden Patienten durch Voorhees et al. [Arch. Derm., 105 (1972), Seite 695] und Hsia et al. [J. Invest. Dermat., 59 (1972), Seite 109] vorgenommene Untersuchungen haben

gezeigt, daß die Menge von Adenosin-3',5'-monophosphat (cyclischem AMP) in der Epidermis von psoriatischen Veränderungen (Läsionen) abnimmt und daß in psoriatischer Haut ein schädlicher Adenylcyclasemangel auftritt.

Kuehl et al. [Science, 169 (1970), Seite 883] haben ferner beobachtet, daß Prostaglandine cyclisches AMP stimulieren.

Im Hinblick auf die vorgenannten Arbeiten und die umfangreiche Forschung auf dem Prostaglandin-gebiet wurden Untersuchungen zur Bestimmung der Wirkung von  $\text{PGE}_1$  und  $\text{PGE}_2$  gegenüber psoriatischer Haut durchgeführt.

Es ist die Aufgabe der Erfindung, ein Arzneimittel für die Behandlung und Milderung der Symptome von Psoriasis zu schaffen. Die erfindungsgemäße Aufgabe besteht ferner darin, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das leicht auf die angegriffenen Bereiche applizierbar ist und ein rasches und zweckmäßiges Mittel zur Abgabe des Wirkstoffs an die infizierte Hautfläche darstellt. Außerdem soll ein Arzneimittel geschaffen werden, das entweder  $\text{PGE}_1$  oder  $\text{PGE}_2$  sowie einen zusätzlichen Wirkstoff enthält, welcher ein Phosphodiesterase-Inhibitor ist.

Psoriasis ist eine chronisch (gelegentlich akut) rezidivierende, papulosquamöse Hauterkrankung unbekannter Ätiologie. Sie kann bei etwa einem Drittel der Patienten auf einen Erbfaktor zurückzuführen sein. Ihr Ausbruch erfolgt allmählich; die Hautläsionen bzw. -veränderungen bestehen aus scharf umgrenzten, durch überstehende Haut bedeckten Plaques oder schwach opalisierenden Schuppen.

Charakteristisch betroffen sind die Kopfhaut, Ellbogen, Knie, der Rücken und das Gesäß, obwohl auch eine generellere Infektion beobachtet wurde. Keine bekannte therapeutische Methode gewährleistet eine Heilung, obwohl man akuten Anfällen erfolgreich entgegentreten kann und bekanntlich ein spontanes vorübergehendes Nachlassen (Remission) möglich ist. Die wirksamsten derzeit verwendeten Arzneistoffe sind die Corticosteroide, insbesondere Fluocinolonacetamid, Fluorandrenolid und Triamcinolonacetamid. Diese Arzneistoffe werden

topisch oder durch Injektion in die veränderten Stellen (intra-läsional) verabfolgt.

#### Prüfungen und Versuche

Versuche haben gezeigt, daß Prostaglandine, insbesondere  $\text{PGE}_1$  und  $\text{PGE}_2$ , in Kombination mit einem fakultativen Phosphodiesterase-Inhibitor (wie Theophyllin) den Gehalt an cyclischem AMP in normaler menschlicher Haut (erhalten durch Mastektomie), psoriatischen Plaques und "normalem benachbartem" Hautgewebe erhöhen (alle Prüfungen in vitro).

Die Bestimmung von frisch synthetisiertem cyclischem  $\text{AMP-C}^{14}$  wurde anhand geringfügiger Abwandlungen der Methoden von Humes et al. [Anal. Biochem. 32 (1969), Seite 210] und Kuehl et al. [Biology of Reproduction 2 (1970), Seite 154] vorgenommen. Bei dieser Bestimmungsmethode handelt es sich um ein radiometrisches Prüfverfahren. Isolierte Gewebeschnitte werden mit Adenin-8- $\text{C}^{14}$  in Gegenwart von Glucose vorinkubiert, wodurch der Aufbau von markiertem ATP im Zelleninneren ermöglicht wird. Die im Anschluß daran durchgeführte Behandlung mit den Testsubstanzen bewirkt eine erhöhte Umwandlung des markierten ATP zu cyclischem AMP. Letzteres wird nach Abtrennung von anderen Nukleotiden durch Scintillationszählung gemessen. Die Abwandlungen der beschriebenen Versuche sind wie folgt:

Man verwendet 3  $\mu\text{C}$  von Adenin-8- $\text{C}^{14}$ ; man pulverisiert das Gewebe (erhalten mit Hilfe eines Dermatoms, durch Ausstanzbiopsie oder mittels eines Skalpells) bei  $-70^\circ\text{C}$  vor der Homogenisierung am Ende der in-vitro-Inkubation. Ferner gibt man Theophyllin zu, um eine Endkonzentration von  $5 \times 10^{-3}\text{M}$  zu erzeugen.

Beim Versuch 6 werden verschiedene Anteile von  $\text{PGE}_1$  allein geprüft, um die Steigerung der Bildung von cyclischem AMP zu messen.

<u>Ver- such</u>	<u>Gewebeherkunft</u>	<u>Testverbindung (Endkonzentration)</u>	<u>gezählte Lichtblitze pro Min. in cyclischem AMP pro 10 mg Gewebe</u>
1	psoriatisch	0,005 m Theophyllin	231
	psoriatisch	PGE <sub>1</sub> (50 µg/ml) + 0,005 m Theophyllin	1478
	normal benachbart	0,005 m Theophyllin	369
	normal benachbart	PGE <sub>1</sub> (50 µg/ml) + 0,005 m Theophyllin	2303
2	Neurodermatitis	0,005 m Theophyllin	145
	Neurodermatitis	PGE <sub>2</sub> (10 µg/ml) + 0,005 m Theophyllin	818
3	psoriatisch	0,005 m Theophyllin	135
	psoriatisch	PGE <sub>1</sub> (10 µg/ml) + 0,005 m Theophyllin	3200
4	normal (Mastektomie)	0,005 m Theophyllin	240
	normal	PGE <sub>1</sub> (10 µg/ml) + 0,005 m Theophyllin	2980
	normal	PGE <sub>2</sub> (10 µg/ml) + 0,005 m Theophyllin	2340

Die obigen Ergebnisse zeigen, daß sowohl PGE<sub>1</sub> als auch PGE<sub>2</sub> in Gegenwart von Theophyllin die Bildung von cyclischem AMP in menschlichem Hautgewebe stimulieren.

<u>Ver- such</u>	<u>Gewebeherkunft</u>	<u>Testverbindung (Endkonzentration)</u>	<u>gezählte Lichtblitze pro Min. in cyclischem AMP pro 50 mg Gewebe</u>
5	normale Haut	keine	560
	normal	0,005 m Theophyllin	410
	normal	10 µg/ml PGE <sub>1</sub> + 0,005 m Theophyllin	7850; 5730*)
	normal	10 µg/ml PGE <sub>2</sub> + 0,005 m Theophyllin	5950

\*) doppelte Proben.

6	normale Haut	keine	360
	normal	0,1 µg/ml PGE <sub>1</sub>	1135
	normal	1,0 µg/ml PGE <sub>1</sub>	2580
	normal	10,0 µg/ml PGE <sub>1</sub>	2495
	normal	100,0 µg/ml PGE <sub>1</sub>	3735



2431558

6

normal	Theophyllin, 0,005 m	1310
normal	0,005 m Theophyllin + 0,1 µg/ml PGE <sub>1</sub>	1955
normal	0,005 m Theophyllin + 1,0 µg/ml PGE <sub>1</sub>	4755
normal	0,005 m Theophyllin + 10,0 µg/ml PGE <sub>1</sub>	4325
normal	0,005 m Theophyllin + 100,0 µg/ml PGE <sub>1</sub>	4865

Die obigen Werte zeigen, daß sich die Verwendung von PGE<sub>1</sub> oder PGE<sub>2</sub> oder der Kombination von PGE<sub>1</sub> oder PGE<sub>2</sub> mit Theophyllin in einer Erhöhung der Anteile von cyclischem AMP in normaler Haut auswirkt. Das derzeit verfügbare Wissen über die Beziehung zwischen den Mengen an cyclischem AMP in der Haut und Psoriasis erlaubt den Schluß, daß diese Kombination eine wirksame Behandlung von Psoriasis gestattet.

Die derzeit bekannten Beziehungen zwischen den verschiedenen chemischen Substanzen im Körper sind folgende (es soll jedoch keine bindende theoretische Erklärung abgegeben werden): Adenosintriphosphat wird durch das Enzym Adenylcyclase in cyclisches AMP, letzteres durch das Enzym Phosphodiesterase in 5'-Adenosinmonophosphat übergeführt. Da festgestellt wurde, daß die Gehalte an cyclischem AMP bei an Psoriasis leidenden Patienten niedrig sind, wurde gefolgert, daß eine Erhöhung der Anteile an cyclischem AMP die Psoriasis-Symptome mildern würde. Eine weitere Untersuchung hat gezeigt, daß PGE<sub>1</sub> eine Stimulierung von Adenylcyclase bewirkt. Es wird daher angenommen, daß durch die Verabfolgung von PGE<sub>1</sub> (oder PGE<sub>2</sub>) die Aktivität von Adenylcyclase stimuliert wird, was wiederum zu einem höheren Anteil an cyclischem AMP führt. Ein weiterer Effekt, der zur Erhöhung der Menge von cyclischem AMP in Geweben führt, besteht jedoch in der gleichzeitigen Blockierung der Wirkung des Enzyms Phosphodiesterase. Theophyllin ist, wie erwähnt, ein bekannter Inhibitor der Wirkung von Phosphodiesterase.

Es sind ferner zahlreiche andere Phosphodiesterase-Inhibitoren bekannt, die sich ebenfalls für den Einsatz in Kombination mit PGE<sub>1</sub>

- 6 -

409884/1407

oder PGE<sub>2</sub> eignen. Beispiele für diese Verbindungen sind:

Coffein,  
Theobromin,  
3-Acetamido-6-methyl-8-propyl-S-triazol/4,3-a/pyrazin,  
2,6-Bis-(diäthanolamino)-4-piperidinopyrimido/5,4-d/pyrimidin,  
1-Äthyl-4-(isopropyliden-hydrazin)-1H-pyrazolo/3,4-b/pyridin-4-  
-carbonsäureäthylester-HCl,  
3-Dimethylamino-2-methyl-2-phenoxypropiofenon-HCl,  
L-Trijodthyronin,  
4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-imidazolidinon,  
5-Chlor-6-(äthylamino)-1,3-dihydro-2H-imidazo/4,5-b/pyrazin-2-on,  
Quazodin,  
Papaverin,  
1-Methyl-3-isobutylxanthin,  
1,2,7-Dimorphocino-6-phenyl-2-pteridinylimino-di-2-propanol,  
Imipramin,  
7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on,  
7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid,  
4-{3-/2-(Trifluormethyl)-phenothiazin-10-yl/7-propyl}-1-piperazin-  
äthanol,  
3-Butoxy-4-methoxybenzyl-2-imidazolidinol,  
Chlorpromazin,  
Trifluorperazin,  
Reserpin,  
Perphenazin,  
Phentolamin,  
Tolazolin,  
3-(ß-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-carbäthoxymethoxy-2-oxo-(1,2-  
-chromen),  
Äthacrynsäure,  
Diazoxid,  
Hydralazin,  
Puromycin,  
Chlorpropamid,  
Dihydroergotamin,  
Nicotinamid,  
Chinin,

Dexamethason,  
 Dipyridamol,  
 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-xanthin,  
 Tolbutamid,  
 1-Äthyl-4-(äthylthio)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-  
 äthylester,  
 2,5-Bis-(2-chloräthylsulfonyl)-pyrrol-3,4-dicarbonitril,  
 2,4-Diamino-6-butoxy-S-triazin,  
 2,3-Dihydro-5,6-dimethyl-3-oxo-4-pyridazincarbonitril,  
 2'-O-Butyryl-cyclisch-3',5'-AMP,  
 2'-O-DNP-cyclisch-3',5'-AMP,  
 Aminophyllin,  
 8-Azatheophyllin und  
 8-(n-Butyl)-theophyllin.

Weitere Versuche haben gezeigt, daß PGE<sub>1</sub> (in einem Anteil von 10 µg pro ml) den Gehalt an cyclischem AMP in normalen Hautgeweben erhöht, wenn es allein oder in Kombination mit jeder der Verbindungen 5-Chlor-6-(äthylamino)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-on, Papaverin, 1-Äthyl-4-(isopropyliden-hydrazin)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-4-carbonsäureäthylester-HCl, 3-Acetamido-6-methyl-8-propyl-5-triazolo[4,3-a]pyrazin oder 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-imidazolidinon (die letzteren Verbindungen werden sämtlich in einem Anteil von 500 µg/ml angewendet) eingesetzt wird. Von diesen Phosphodiesterase-Inhibitoren bildet die am meisten bevorzugte Kombination mit PGE<sub>1</sub> 5-Chlor-6-(äthylamino)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-on. Die Verbindung 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-imidazolidinon ist ebenfalls in Kombination mit PGE<sub>1</sub> besonders gut brauchbar.

#### Trägerstoffe und Dosierungen

PGE<sub>1</sub> und PGE<sub>2</sub> werden - mit dem oder ohne den zusätzlichen Phosphodiesterase-Inhibitor - am besten topisch oder durch Injektion in die veränderten Stellen verabfolgt. Die topische Verabreichung umfaßt Methoden, bei denen man eine Aerosolflüssigkeit oder einen Spray eines bis zur Mikron-Größenordnung zerkleinerten Pulvers, eine isotonische wäßrige Lösung im Falle von wäßrigen Zubereitungen, eine Lotion, Creme oder

Salbe in Kombination mit den üblichen pharmakologisch verträglichen Verdünnungsmitteln verwendet.

Die Präparate werden generell mit einem Gehalt an  $\text{PGE}_1$  oder  $\text{PGE}_2$  von etwa 0,05 bis etwa 5 Gew.-% zubereitet. Wenn man einen Phosphodiesterase-Inhibitor mitverwendet, ist diese Verbindung im Präparat in einem Anteil von etwa 0,5 bis 5 Gew.-% enthalten; der Gewichtsanteil der Prostaglandine kann gegebenenfalls um 25 bis 50 % herabgesetzt werden, obwohl dies nicht zwingend ist.

Man kann beispielsweise eine hydrophile Salbe herstellen, die  $\text{PGE}_1$  (0,5 Gew.-%), Dipropylenglykol und Polyäthylenglykol enthält, indem man das  $\text{PGE}_1$  in Form eines Aminsalzes in eine warme Lösung von Dipropylenglykol in Polyäthylenglykol ("Carbowax" mit einem Molekulargewicht von 1000) eingibt. Beim Rühren bildet sich eine trübe Suspension, die beim Abkühlen auf Raumtemperatur eine Salbe mit guter Konsistenz liefert. Man kann Salben herstellen, die 0,05 bis 1 Gew.-% des gewünschten Prostaglandins enthalten.

Man kann auch cremearartige Präparate als Träger für den Wirkstoff zubereiten. Ein Polyäthylenglykol (Mgw. 200 bis 300) mit einem Gehalt von 0,75 %  $\text{PGE}_2$  wird mit Benzylalkohol, Benzylbenzoat und Natriumstearat vermischt. Dabei bildet sich eine durchscheinende, viskose Creme. Man kann Cremes dieser Art mit einem Anteil von 0,05 bis 1 Gew.-% des Prostaglandins herstellen.

Die wirksamen Verbindungen der Erfindung können auch zu Arzneipräparaten in Form fester Salbenstäbchen (das Prostaglandin und anschließend die Phosphodiesterase-Inhibitoren werden in einem nicht-flüchtigen, nicht-toxischen, viskosen organischen Lösungsmittel, wie Isopropylenglykol, gelöst, und anschließend wird ein Härtungsmittel, wie ein Polyglycerid, ein Polyäthylenglykol oder Acetylalkohol, zugegeben; wenn die Mischung homogen ist, kann sie in die gewünschte Form gebracht werden) oder Lotionen abgemischt werden. Die letzteren können Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Suspensionen darstellen, wobei nicht-toxische und allgemein in der herkömmlichen Praxis verwendete Wachse und Ester eingesetzt werden.

A6

2431558

Die zur topischen Anwendung vorgesehenen Arzneimittel werden täglich bzw. zweimal oder dreimal pro Tag auf die Haut aufgebracht, bis eine gewisse Remission erfolgt; dies ist im allgemeinen innerhalb von etwa 5 bis 20 Tagen der Fall. Die Verabfolgung kann unbegrenzt fortgesetzt werden.

1. Juli 1974

Patentansprüche

2431558

- ① Arzneimittel für topische Anwendung zur Behandlung von Psoriasis aus einem inerten pharmazeutischen Trägerstoff mit einem Gehalt an einer wirksamen Menge von PGE<sub>1</sub> oder PGE<sub>2</sub> und einem fakultativen Anteil eines Phosphodiesterase-Inhibitors.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das PGE<sub>1</sub> oder PGE<sub>2</sub> in einem Anteil von etwa 0,05 bis 5 Gew.-% vorhanden ist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der fakultative Phosphodiesterase-Inhibitor in einem Anteil von etwa 0,05 bis 5 Gew.-% vorhanden ist.
4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Phosphodiesterase-Inhibitor Theophyllin, Papaverin oder 5-Chlor-6-(äthylamino)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-on ist.

-----

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**